

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOmax 400 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote (NO) 400 ppm mole/mole.

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bar absolus apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bar absolus apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz médicinal comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INOmax est indiqué en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés :

- pour le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ;
- pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés. La prescription sera limitée aux services de néonatalogie dans lesquels une formation adaptée à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée. INOmax doit être administré uniquement sur prescription d'un spécialiste en néonatalogie.

INOmax sera utilisé chez les nouveau-nés chez qui la nécessité d'une assistance respiratoire de plus de 24 heures est pressentie. INOmax doit être envisagé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire. Ceci suppose le réglage pressions/volume courant optimal et l'optimisation du recrutement alvéolaire (surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

- Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque

Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique. La prescription sera limitée aux services de réanimation et soins intensifs dans lesquels la formation adaptée du personnel soignant pour l'utilisation d'un système d'administration du monoxyde d'azote

est assurée. INOmax doit être administré uniquement sur prescription d'un anesthésiste ou d'un spécialiste en soins intensifs.

Posologie

• Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

La dose maximale recommandée d'INOmax est de 20 ppm et cette dose ne devra pas être dépassée. Lors des essais cliniques pivots, la dose initiale était de 20 ppm. La dose sera diminuée à 5 ppm dès que possible dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement si l'oxygénation artérielle se maintient à cette dose. La dose sera maintenue à 5 ppm jusqu'à ce que la FiO_2 (fraction d'oxygène dans l'air inspiré) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

Le traitement peut être maintenu pendant 96 heures ou jusqu'à restauration de la saturation en oxygène et possibilité d'envisager une épreuve de sevrage d'INOmax. La durée du traitement est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. En cas d'absence de réponse au monoxyde d'azote inhalé, voir rubrique 4.4.

Sevrage

Une épreuve de sevrage d'INOmax sera envisagée dès que la nécessité d'une assistance respiratoire diminue ou après 96 heures de traitement. Le traitement sera alors diminué de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Si l'oxygénation se maintient à la dose de 1 ppm d'INOmax, la FiO_2 sera augmentée de 10 %, et INOmax sera interrompu en surveillant étroitement l'état clinique et l'oxygénation artérielle du nouveau-né. Si l'oxygénation sanguine se dégrade de plus de 20 %, la dose d'INOmax sera réaugmentée à 5 ppm et l'interruption du traitement par INOmax ne sera réenvisagée qu'après 12 à 24 heures. Si le sevrage d'INOmax est impossible après 4 jours de traitement, il convient d'entreprendre des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente.

• Hypertension pulmonaire associée à la chirurgie cardiaque :

INOmax doit être envisagé uniquement après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. Dans les essais cliniques, INOmax a été utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles utilisées en période périopératoire, comprenant les médicaments inotropes et vasoactifs. INOmax doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine du patient.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans :

La dose d'initiation préconisée dans cette tranche d'âge est de 10 ppm (partie par million). Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm. Les données cliniques disponibles permettant d'étayer cette dose dans la tranche d'âge 12-17 ans sont limitées.

Adultes :

La dose d'initiation préconisée chez l'adulte est de 20 ppm (partie par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm.

Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides ; la baisse de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées dans les 5 à 20 minutes qui suivent. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un minimum de 10 minutes.

Le traitement n'a pas lieu d'être poursuivi s'il n'est pas observé d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de 30 minutes.

Le traitement peut être instauré à tout moment en périopératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire. Dans les études cliniques, le traitement a été débuté le plus souvent avant l'arrêt de la circulation extracorporelle. Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au maximum en périopératoire mais les durées de traitement courantes sont de 24 à 48 heures.

Sevrage

Les tentatives de sevrage d'INOmax doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec celui de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de façon progressive et par étapes. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale avant son interruption. Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose d'INOmax.

Un sevrage trop rapide du traitement par monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INOmax chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation et/ou posologie ne peuvent être préconisées.

Mode d'administration

Voie endotrachéobronchique.

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation mécanique après dilution dans un mélange air/oxygène, à l'aide d'un système d'administration (marqué CE) du monoxyde d'azote. Avant le début de l'administration du monoxyde d'azote au patient, il est nécessaire de bien vérifier que le réglage du dispositif médical d'administration correspond à la concentration de la bouteille de gaz d'INOmax installée pour l'utilisation.

Le système d'administration doit permettre l'inhalation d'une concentration constante d'INOmax, quel que soit le respirateur. Avec un ventilateur néonatal à débit continu, cet objectif peut être atteint en administrant INOmax à un faible débit dans le circuit inspiratoire. La ventilation du nouveau-né avec un respirateur à débit discontinu peut favoriser les pics de concentration en monoxyde d'azote inhalé. Le système d'administration du monoxyde d'azote avec les ventilateurs à débit discontinu doit permettre d'éviter la survenue des pics de concentration en monoxyde d'azote.

La concentration d'INOmax inspiré doit être mesurée en continu dans le circuit inspiratoire à proximité du patient. La concentration en dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ doivent également être mesurées au même site à l'aide d'équipements de surveillance calibrés et agréés (marqués CE). Pour la sécurité du patient, des seuils d'alerte doivent être réglés pour INOmax (± 2 ppm de la dose prescrite), NO₂ (1 ppm) et FiO₂ ($\pm 0,05$). La pression dans la bouteille d'INOmax doit être affichée afin de prévoir le remplacement rapide d'une bouteille vide pour parer à une interruption brutale du traitement ; des bouteilles de gaz de rechange doivent être tenues à disposition à proximité. INOmax peut être utilisé lors d'une ventilation manuelle au cours de l'aspiration, du transport du patient ou du massage cardiaque.

Il convient de prévoir l'accès à un système d'administration du monoxyde d'azote de réserve et à une alimentation par batterie en cas de défaillance du système d'administration ou de panne d'alimentation électrique. L'alimentation électrique de l'équipement de contrôle doit être indépendante de celle du système d'administration du monoxyde d'azote.

Conformément à la réglementation du travail dans la plupart des pays européens, la valeur limite d'exposition (exposition moyenne) du personnel est de 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m³) pour le monoxyde d'azote et de 2-3 ppm (4-6 mg/m³) pour le dioxyde d'azote (NO₂).

Formation des utilisateurs à l'administration du monoxyde d'azote

Les principaux éléments pour la formation du personnel hospitalier sont les suivants :

Installation et branchement :

- Installation de la bouteille et branchement au circuit de respiration du patient ventilé.

Utilisation :

- Contrôles des vérifications à effectuer avant utilisation (série d'actions à effectuer avant la mise en route du traitement de chaque patient, afin de s'assurer que le système fonctionne correctement et que le circuit est purgé de toute trace de NO₂).
- Réglage du dispositif pour l'administration du monoxyde d'azote à la concentration adaptée.
- Réglage des moniteurs NO, NO₂ et O₂ pour les seuils d'alerte minimaux et maximaux.
- Utilisation du système d'administration manuelle de secours.
- Procédures pour l'échange correct des bouteilles de gaz et du système de purge.
- Alarmes en cas de défaillance.
- Calibration des moniteurs NO, NO₂ et O₂.
- Procédures mensuelles de contrôle des performances du système.

Surveillance de la formation de méthémoglobine (MetHb)

Il est établi que les nouveau-nés et les nourrissons présentent une activité réduite de la MetHb-réductase par rapport aux adultes. La méthémoglobinémie devra être mesurée dans l'heure suivant le début du traitement par INOmax. La méthode de dosage utilisée devra permettre de distinguer avec fiabilité l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2,5 %, la dose d'INOmax doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque, le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure qui suit le début du traitement par INOmax. Si la fraction de méthémoglobine augmente jusqu'à un niveau susceptible de compromettre l'oxygénation tissulaire, la dose d'INOmax doit être diminuée et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée.

Surveillance de la formation de dioxyde d'azote (NO₂)

Pour chaque patient, immédiatement avant la mise en route du traitement, il conviendra de procéder aux mesures visant à purger le système du NO₂. La concentration de NO₂ devra rester aussi basse que possible sans dépasser 0,5 ppm. Si la concentration en NO₂ dépasse 0,5 ppm, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être recalibré et la dose d'INOmax et/ou la FiO₂ devront être réduites si possible. S'il apparaît une modification inattendue de la concentration d'INOmax, le dispositif d'administration doit être contrôlé pour détecter tout dysfonctionnement et l'analyseur doit être recalibré.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Nouveau-nés dépendants d'un shunt droite-gauche ou chez qui il a été mis en évidence un canal artériel « malin » gauche-droite.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réponse clinique insuffisante:

Si la réponse clinique apparaît insuffisante 4 à 6 heures après le début du traitement par INOmax, les éléments suivants sont à considérer.

Si les patients doivent être dirigés vers un autre hôpital, il convient de s'assurer que du monoxyde d'azote est disponible durant le transport afin d'éviter une aggravation de leur état clinique par interruption brutale du traitement par INOmax. La dégradation de l'état clinique ou l'absence de réponse au traitement doit faire envisager, en fonction de la situation et lorsque c'est possible, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO).

Populations spécifiques:

Lors des essais cliniques, l'efficacité du NO inhalé n'a pas été démontrée chez les patients présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut aggraver l'insuffisance cardiaque en cas de shunt gauche-droite. Ceci est dû à l'effet vasodilatateur pulmonaire du monoxyde d'azote inhalé entraînant une augmentation du shunt gauche-droite et en conséquence un risque de décompensation cardiaque globale. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou une échographie cardiaque avant l'administration de monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote inhalé doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une malformation cardiaque multiple, où le maintien d'une pression artérielle élevée dans l'artère pulmonaire joue un rôle critique sur la stabilisation hémodynamique.

Le monoxyde d'azote inhalé doit aussi être utilisé avec précaution chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée et la pression capillaire pulmonaire (PCP) de base élevée car ils peuvent présenter un risque accru de développer une insuffisance cardiaque (par exemple : œdème aigu du poumon).

Interruption du traitement

L'administration d'INOmax ne doit pas être interrompue brutalement, du fait du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂) par effet rebond. Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse clinique lors de l'administration d'INOmax. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution. En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il conviendra de s'assurer du maintien d'une administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système de secours pour administration du monoxyde d'azote au lit du patient.

Formation de méthémoglobine

Une large proportion du monoxyde d'azote administré par voie inhalée est absorbée par voie systémique. Les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et le nitrate. La concentration de méthémoglobine dans le sang doit être surveillée (voir rubrique 4.2).

Formation de NO₂:

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de NO₂ dépasse 0,5 ppm.

Effets sur les plaquettes

Les modèles animaux ont montré que le NO est susceptible d'interférer sur l'hémostase entraînant un risque d'augmentation du temps de saignement. Les données chez les sujets humains adultes sont contradictoires. Au cours des essais randomisés contrôlés réalisés chez des nouveau-nés à terme et des

prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des complications hémorragiques.

La surveillance régulière de l'hémostase et la mesure du temps de saignement sont recommandées si l'administration d'INOMax dépasse 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives ou un faible facteur de coagulation ou recevant un traitement par anticoagulants.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire potentiellement mortel ont été signalés avec l'oxyde nitrique lorsqu'il est utilisé chez des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, la possibilité d'une maladie veino-occlusive doit être soigneusement évaluée si des signes d'œdème pulmonaire surviennent à la suite de l'administration d'oxyde nitrique à des patients souffrant d'hypertension pulmonaire. En cas de confirmation, le traitement doit être interrompu.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Sur la base des données disponibles, une interaction cliniquement significative avec d'autres thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'insuffisance respiratoire ne peut être exclue. Il est possible que les produits dits « donneur de NO », tels que le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, potentialisent le risque de développer une méthémoglobinémie. INOMax a été administré avec la tolazoline, la dopamine, la dobutamine, des stéroïdes, du surfactant et en ventilation haute fréquence.

L'utilisation concomitante avec d'autres vasodilatateurs (par exemple: sildénafil) n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la circulation pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire et la performance du ventricule droit. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante du monoxyde d'azote inhalé avec les autres vasodilatateurs agissant sur GMPc et AMPc.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté lors de l'administration concomitante de monoxyde d'azote avec des médicaments méthémoglobinisants (ex. : nitrates alkylés et sulfamides). Les produits susceptibles d'entraîner une augmentation des taux de méthémoglobine doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé. La prilocaïne, qu'elle soit administrée en préparations orales, parentérales ou topiques, peut entraîner une méthémoglobinémie. Il convient de rester vigilant si INOMax est administré de façon concomitante avec des médicaments contenant de la prilocaïne.

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé formé. Il peut provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. Des données chez l'animal suggèrent une sensibilité accrue des voies respiratoires aux infections lors de l'exposition à de faibles taux de NO₂. Normalement, la concentration de NO₂ reste inférieure à 0,5 ppm lors de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm. Si, la concentration de NO₂ excède 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote devra immédiatement être réduite.

Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant la surveillance de NO₂.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de NO₂ chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Le passage du monoxyde d'azote dans le lait maternel n'est pas connu.

En l'absence d'étude, il est recommandé de ne pas administrer de l'INOmax pendant la grossesse ou l'allaitement.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

L'interruption brutale de l'administration de monoxyde d'azote inhalé peut provoquer un effet rebond à l'origine d'une diminution de l'oxygénation et d'une augmentation de la pression artérielle systémique ayant pour conséquence une chute tensionnelle. L'effet rebond est l'effet indésirable qui survient le plus fréquemment lors de l'utilisation clinique d'INOmax. Il peut être observé aussi bien en début qu'en fin de traitement.

Dans une étude clinique (NINOS), l'incidence et la sévérité des événements suivants - hémorragie intracrânienne, hémorragie de niveau IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, convulsions nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie intra-pulmonaire ou hémorragie gastro-intestinale - étaient similaires dans les différents groupes traités.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation d'INOmax soit dans l'étude CINRGI portant sur 212 nouveau-nés (âgés de moins d'un mois), soit depuis la commercialisation de INOmax chez les nouveau-nés. Les catégories de fréquence affichées reposent sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie ^a	-	Méthémoglobinémie ^a	-	-	-
Troubles cardiaques	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (consécutive à un arrêt brutal du traitement)
Troubles vasculaires	-	Hypotension ^{a,b,d}	-	-	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Atélectasie ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspnée ^c Gêne thoracique ^c Sécheresse de la gorge ^c
Troubles du système nerveux	-	-	-	-	-	Céphalées ^c Vertiges ^c

a : rapportés dans l'étude clinique

b : rapportés depuis la commercialisation

c : rapportés depuis la commercialisation, au cours d'exposition accidentelle du personnel soignant

d : effets liés au sevrage brutal du monoxyde d'azote inhalé et/ou aux défaillances du système d'administration depuis la commercialisation. Un effet rebond se manifestant notamment par une vasoconstriction pulmonaire et une hypoxie, est observé après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé et peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire.

Effets indésirables spécifiques :

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une méthémoglobinémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration -voir annexe V.

4.9 Surdosage

Le surdosage en INOmax entraîne des augmentations des taux de méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une méthémoglobinémie diminue la capacité de transport de l'oxygène par la circulation sanguine. Dans les études cliniques, la détection d'une concentration de NO₂ supérieure à 3 ppm ou la survenue d'une méthémoglobinémie supérieure à 7 % ont évolué favorablement après la réduction ou l'interruption du traitement.

En cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la réduction ou l'interruption du traitement, l'injection intraveineuse de vitamine C ou de bleu de méthylène ou une transfusion sanguine seront envisagées en fonction de l'état clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, code ATC R07AX01.

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses vasculaires en se liant au fer héminique de la guanylate-cyclase cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate cyclique, entraînant une vasodilatation. Le monoxyde d'azote inhalé induit une vasodilatation pulmonaire sélective.

INOmax semble accroître la pression partielle de l'oxygène artériel (PaO₂) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones les mieux ventilées du poumon, redistribuant ainsi le débit sanguin pulmonaire des régions du poumon présentant un rapport ventilation/perfusion (V/Q) faible vers les régions présentant un rapport normal.

Le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) peut être primitif, lié à une anomalie congénitale, ou consécutif à une pathologie intercurrente, telle que syndrome d'inhalation de liquide méconial, pneumonie, septicémie, maladie des membranes hyalines, hernie diaphragmatique congénitale (HDC) et hypoplasie pulmonaire. Dans ces cas, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui entraîne une hypoxémie consécutive à un shunt droite-gauche à travers le canal artériel et le foramen ovale. Chez les nouveau-nés avec HTAPPN, INOmax améliore l'oxygénation artérielle (comme en témoignent les augmentations significatives de la PaO₂).

L'efficacité d'INOmax a été étudiée chez les nouveau-nés à terme et chez des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante d'étiologie diverse.

Dans l'essai NINOS, 235 nouveau-nés présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant 100 % d'O₂ avec (n = 114) ou sans (n = 121) monoxyde d'azote.

Pour la plupart, la concentration initiale était de 20 ppm, avec diminution progressive dès que possible à des doses inférieures. La médiane d'exposition était de 40 heures. L'objectif de cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé limiterait la survenue du décès et/ou le recours à l'oxygénation extracorporelle. Chez les nouveau-nés ne présentant pas une réponse complète à 20 ppm, la dose de monoxyde d'azote ou du gaz de contrôle était augmentée à 80 ppm. La fréquence des décès et/ou du recours à l'oxygénation extracorporelle (critère d'évaluation principal, défini *a priori*) était significativement moins importante dans le groupe traité par le monoxyde d'azote (46 % contre 64 %, $p = 0,006$). Les données disponibles suggèrent l'absence de bénéfice pour la dose plus élevée de monoxyde d'azote. Les effets indésirables ont été décrits avec des fréquences similaires dans les deux groupes. Le suivi aux âges situés entre 18 et 24 mois révèle des examens similaires dans les deux groupes, en termes d'évaluations mentales, motrices, auditives et neurologiques.

Dans l'essai CINRGI, 186 nouveau-nés à terme et prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante et sans hypoplasie pulmonaire ont été randomisés en deux groupes recevant INOmax ($n = 97$) ou de l'azote (placebo; $n = 89$). La dose initiale était de 20 ppm, avec une diminution à 5 ppm en 4 à 24 heures. La durée médiane d'exposition était de 44 heures. Le critère de jugement principal, défini *a priori*, était le recours à l'oxygénation extracorporelle. Un nombre significativement moindre de nouveau-nés du groupe INOmax a nécessité une oxygénation par circulation extracorporelle par rapport au groupe témoin (31 % contre 57 %, $p < 0,001$). Une amélioration significative de l'oxygénation, évaluée par la PaO_2 , l'index d'oxygénation (OI) et le gradient alvéolo-capillaire était observée dans le groupe INOmax ($p < 0,001$ pour tous les paramètres analysés). Sur les 97 patients traités par INOmax, le traitement a été interrompu chez 2 patients (2 %) en raison de taux de méthémoglobine > 4 %. La fréquence et le nombre des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes de l'étude.

Chez les patients subissant une chirurgie cardiaque, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire due à la vasoconstriction pulmonaire est fréquemment observée. Il a été démontré que le monoxyde d'azote inhalé réduisait de manière sélective la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire élevée. Cela peut augmenter la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ces effets entraînent à leur tour une circulation sanguine et une oxygénation accrues dans la circulation pulmonaire.

Dans l'essai INOT27, 795 nouveau-nés prématurés (d'âge gestationnel < 29 semaines) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant INOmax ($n = 395$) à une dose de 5 ppm ou de l'azote (placebo; $n = 400$) dès les premières 24 heures de la vie et pendant au moins 7 jours, jusqu'à 21 jours. Le résultat principal des critères d'efficacité combinés de décès ou DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines n'était pas significativement différent entre les groupes, même avec l'ajustement pour l'âge gestationnel ($p = 0,40$) ou le poids de naissance ($p = 0,41$) comme covariables. La survenue globale d'hémorragie intraventriculaire était de 114 (28.9 %) parmi les nouveau-nés traités par NOi comparé à 91 (22.9 %) parmi les nouveau-nés du groupe témoin. Le nombre total de décès à la semaine 36 était légèrement plus élevé dans le groupe NOi; 53/395 (13.4 %) comparé au groupe témoin 42/397 (10.6 %). L'essai INOT25, étudiant les effets du NOi chez les nouveau-nés prématurés présentant une détresse respiratoire, ne montrait pas d'amélioration chez les nouveau-nés vivants sans DBP. Aucune différence dans l'incidence d'hémorragie intraventriculaire ou de décès n'a cependant été observée dans cette étude. L'étude BALLR1, évaluant également les effets du NOi chez les nouveau-nés prématurés mais démarrant le NOi à 7 jours et à une dose de 20 ppm, a conclu à une augmentation significative chez les nouveau-nés vivants sans DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines, 121 (45 %) *versus* 95 (35.4 %), $p < 0,028$. Aucun signe d'une hausse quelconque des effets indésirables n'a été noté dans cette étude.

Le monoxyde d'azote réagit chimiquement avec l'oxygène pour former le dioxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote possède un électron libre rendant la molécule réactive. Dans les tissus biologiques, le monoxyde d'azote réagit avec l'anion superoxyde (O_2^-) pour former le peroxydinitrite, un composé instable susceptible d'entraîner des lésions tissulaires en générant des réactions d'oxydoréduction. De plus, le monoxyde d'azote possède une affinité pour les métalloprotéines; il

peut également réagir avec les groupes SH des protéines et former des composés nitrosylés. Les conséquences cliniques de la réactivité chimique du monoxyde d'azote dans les tissus ne sont pas connues. Les études montrent que le monoxyde d'azote exerce un effet pharmacodynamique pulmonaire lorsqu'il est présent à des concentrations aussi faibles que 1 ppm dans les voies aériennes.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INOmax dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et d'autres maladies cardiaques pulmonaires. Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez des sujets adultes. Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote se diffuse par voie systémique. La plus grande partie franchit la barrière alvéolo-capillaire et se combine à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène se situe entre 60 % et 100 %. À cette saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se fixe principalement à l'oxyhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine et en nitrates. Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut se fixer à la désoxyhémoglobine pour former un composé intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui se dégrade en oxydes d'azote et en méthémoglobine au contact de l'oxygène. Dans l'appareil respiratoire, le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et l'eau pour former du dioxyde d'azote et des nitrites, lesquels réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Ainsi, les principaux métabolites du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont la méthémoglobine et les nitrates.

Le sort de la méthémoglobine a été étudié en fonction du temps et de la concentration d'exposition au monoxyde d'azote, chez les nouveau-nés présentant une insuffisance respiratoire. Les concentrations de méthémoglobine ont augmenté au cours des 8 premières heures d'exposition au monoxyde d'azote. Les concentrations moyennes de méthémoglobine sont restées inférieures à 1 % dans le groupe placebo et dans les groupes INOmax 5 ppm et 20 ppm, mais elles atteignaient environ 5 % dans le groupe INOmax 80 ppm. Des concentrations de méthémoglobine > 7 % ont été atteintes uniquement chez les patients recevant 80 ppm, où elles représentaient 35 % des cas. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale de méthémoglobine a été de 10 ± 9 (DS) heures (moyenne : 8 heures) chez ces 13 patients, mais un patient n'a pas excédé 7 % en 40 heures.

Le nitrate a été identifié comme le métabolite principal du monoxyde d'azote excrété dans l'urine, représentant > 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée. Le nitrate est éliminé du plasma par le rein à des taux avoisinant le taux de filtration glomérulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, le fait que des effets n'aient été observés qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale testée chez l'homme, ne donne que peu de justification à leur extrapolation en utilisation clinique.

La toxicité aiguë est liée à l'anoxie résultant de taux élevés de méthémoglobine.

Le monoxyde d'azote est génotoxique dans certains types de test. Il n'a pas été observé d'effet cancérigène chez le rat exposé par inhalation 20 heures par jour pendant 2 ans jusqu'à la dose maximale recommandée (20 ppm). Des doses supérieures n'ont pas été évaluées.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote.

6.2 Incompatibilités

En présence d'oxygène, le NO forme rapidement du NO₂ (voir rubrique 4.5).

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées ou à l'extérieur dans des abris ventilés où elles sont protégées de la pluie et du rayonnement direct du soleil.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un endroit aéré, propre et tenu sous clé, réservé au stockage des gaz à usage médical. Dans cet endroit, un local séparé doit être réservé au stockage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille de gaz doit être installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié pour la maintenir en position verticale.

Transport des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz doivent être transportées à l'aide du matériel approprié pour les protéger contre les chocs et les chutes.

Durant les transferts, entre hôpitaux ou dans le même hôpital, des patients traités par INOmax, les bouteilles de gaz doivent être arrimées fixement de manière à les maintenir en position verticale, à éviter le risque de chute ou une modification intempestive du débit. Une attention particulière doit également être portée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations :

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter.

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation/manipulation d'INOmax

Lors du branchement d'une bouteille d'INOmax au système d'administration, vérifier systématiquement que la concentration de la bouteille est identique à celle pour laquelle le système est configuré.

Afin d'éviter tous les incidents, les instructions suivantes doivent être absolument suivies :

- bien s'assurer que le matériel est en bon état avant de l'utiliser
- les bouteilles de gaz doivent être arrimées fixement afin d'éviter toute chute intempestive
- ouvrir lentement et complètement le robinet avant toute utilisation
- ne jamais utiliser ou réparer un robinet défectueux; le retourner au fabricant et/ou distributeur
- ne pas utiliser une bouteille de gaz dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice
- utiliser un raccord spécifique, muni d'un filetage de 30 mm conçu pour l'usage médical, conforme à la norme ISO 5145, et d'un régulateur de pression admettant une pression équivalant au moins à 1,5 fois la pression maximale de service (155 bar) de la bouteille de gaz
- purger le manodétendeur par le mélange azote-monoxyle d'azote avant chaque usage afin d'empêcher l'inhalation de NO₂
- ne pas serrer le manodétendeur avec des pinces car cela pourrait écraser le joint.

Tout l'équipement, y compris les raccords, les canalisations et les circuits, utilisé pour administrer le monoxyle d'azote doit être à base de matériaux compatibles avec le gaz. Concernant le risque de corrosion, le système d'administration peut être divisé en deux zones : 1) du robinet de la bouteille de gaz à l'humidificateur (gaz sec) et 2) de l'humidificateur à la sortie (gaz humide qui peut contenir du NO₂). Les études montrent que les mélanges secs de NO peuvent être utilisés avec la plupart des matériaux. Cependant, le dioxyde d'azote en présence d'humidité crée une atmosphère agressive. Parmi les matériaux métalliques de constitution, seul l'acier inoxydable peut être recommandé. Les polymères testés qui peuvent être utilisés dans les systèmes d'administration de monoxyle d'azote incluent le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP). Le caoutchouc butylique, le polyamide et le polyuréthane ne doivent pas être utilisés. Le polytrifluorochloroéthylène, le copolymère hexafluoropropène-vinylidène et le polytétrafluoréthylène ont été largement utilisés avec du monoxyle d'azote pur et avec d'autres gaz corrosifs. Ils sont considérés suffisamment inertes pour que des études spécifiques ne soient pas requises.

L'installation d'un circuit de distribution de monoxyle d'azote par une centrale de bouteilles, de canalisations fixes et de prises murales au lit du patient est interdite.

En général, il n'y a pas lieu de prévoir un système de récupération du gaz en excès libéré dans l'air ambiant. Néanmoins, les concentrations de NO et NO₂/NO_x dans l'air ambiant doivent être surveillées et ne doivent pas dépasser les limites d'exposition prévues par la législation du travail nationale en vigueur. L'exposition accidentelle à l'INOmax du personnel hospitalier a été associée à des effets indésirables (voir rubrique 4.8).

Les bouteilles équipées d'un volant de manœuvre standard ne peuvent pas être utilisées avec le système d'administration INOmax DSIR.

Instruction pour l'élimination de la bouteille

La bouteille de gaz vide ne doit pas être jetée. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/08/2001
Date de renouvellement de l'autorisation : 01/06/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> .

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOmax 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote (NO) 800 ppm mole/mole.

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bar absolus apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bar absolus apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz médicinal comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INOmax est indiqué en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés :

- pour le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ;
- pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés. La prescription sera limitée aux services de néonatalogie dans lesquels une formation adaptée à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée. INOmax doit être administré uniquement sur prescription d'un spécialiste en néonatalogie.

INOmax sera utilisé chez les nouveau-nés chez qui la nécessité d'une assistance respiratoire de plus de 24 heures est pressentie. INOmax doit être envisagé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire. Ceci suppose le réglage pressions/volume courant optimal et l'optimisation du recrutement alvéolaire (surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

- Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque

Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique. La prescription sera limitée aux services de réanimation et soins intensifs dans lesquels la formation adaptée du personnel soignant pour l'utilisation d'un système d'administration du monoxyde d'azote

est assurée. INOmax doit être administré uniquement sur prescription d'un anesthésiste ou d'un spécialiste en soins intensifs.

Posologie

• Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

La dose maximale recommandée d'INOmax est de 20 ppm et cette dose ne devra pas être dépassée. Lors des essais cliniques pivots, la dose initiale était de 20 ppm. La dose sera diminuée à 5 ppm dès que possible dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement si l'oxygénation artérielle se maintient à cette dose. La dose sera maintenue à 5 ppm jusqu'à ce que la FiO_2 (fraction d'oxygène dans l'air inspiré) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

Le traitement peut être maintenu pendant 96 heures ou jusqu'à restauration de la saturation en oxygène et possibilité d'envisager une épreuve de sevrage d'INOmax. La durée du traitement est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. En cas d'absence de réponse au monoxyde d'azote inhalé, voir rubrique 4.4.

Sevrage

Une épreuve de sevrage d'INOmax sera envisagée dès que la nécessité d'une assistance respiratoire diminue ou après 96 heures de traitement. Le traitement sera alors diminué de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Si l'oxygénation se maintient à la dose de 1 ppm d'INOmax, la FiO_2 sera augmentée de 10 %, et INOmax sera interrompu en surveillant étroitement l'état clinique et l'oxygénation artérielle du nouveau-né. Si l'oxygénation sanguine se dégrade de plus de 20 %, la dose d'INOmax sera réaugmentée à 5 ppm et l'interruption du traitement par INOmax ne sera réenvisagée qu'après 12 à 24 heures. Si le sevrage d'INOmax est impossible après 4 jours de traitement, il convient d'entreprendre des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente.

• Hypertension pulmonaire associée à la chirurgie cardiaque :

INOmax doit être envisagé uniquement après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. Dans les essais cliniques, INOmax a été utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles utilisées en période périopératoire, comprenant les médicaments inotropes et vasoactifs. INOmax doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine du patient.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans :

La dose d'initiation préconisée dans cette tranche d'âge est de 10 ppm (partie par million). Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm. Les données cliniques disponibles permettant d'étayer cette dose dans la tranche d'âge 12-17 ans sont limitées.

Adultes :

La dose d'initiation préconisée chez l'adulte est de 20 ppm (partie par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm.

Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides ; la baisse de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées dans les 5 à 20 minutes qui suivent. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un minimum de 10 minutes.

Le traitement n'a pas lieu d'être poursuivi s'il n'est pas observé d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de 30 minutes.

Le traitement peut être instauré à tout moment en périopératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire. Dans les études cliniques, le traitement a été débuté le plus souvent avant l'arrêt de la circulation extracorporelle. Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au maximum en périopératoire mais les durées de traitement courantes sont de 24 à 48 heures.

Sevrage

Les tentatives de sevrage d'INOmax doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec celui de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de façon progressive et par étapes. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale avant son interruption. Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose d'INOmax.

Un sevrage trop rapide du traitement par monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INOmax chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation et/ou posologie ne peuvent être préconisées.

Mode d'administration

Voie endotrachéobronchique.

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation mécanique après dilution dans un mélange air/oxygène, à l'aide d'un système d'administration (marqué CE) du monoxyde d'azote. Avant le début de l'administration du monoxyde d'azote au patient, il est nécessaire de bien vérifier que le réglage du dispositif médical d'administration correspond à la concentration de la bouteille de gaz d'INOmax installée pour l'utilisation.

Le système d'administration doit permettre l'inhalation d'une concentration constante d'INOmax, quel que soit le respirateur. Avec un ventilateur néonatal à débit continu, cet objectif peut être atteint en administrant INOmax à un faible débit dans le circuit inspiratoire. La ventilation du nouveau-né avec un respirateur à débit discontinu peut favoriser les pics de concentration en monoxyde d'azote inhalé. Le système d'administration du monoxyde d'azote avec les ventilateurs à débit discontinu doit permettre d'éviter la survenue des pics de concentration en monoxyde d'azote.

La concentration d'INOmax inspiré doit être mesurée en continu dans le circuit inspiratoire à proximité du patient. La concentration en dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ doivent également être mesurées au même site à l'aide d'équipements de surveillance calibrés et agréés (marqués CE). Pour la sécurité du patient, des seuils d'alerte doivent être réglés pour INOmax (± 2 ppm de la dose prescrite), NO₂ (1 ppm) et FiO₂ ($\pm 0,05$). La pression dans la bouteille d'INOmax doit être affichée afin de prévoir le remplacement rapide d'une bouteille vide pour parer à une interruption brutale du traitement ; des bouteilles de gaz de rechange doivent être tenues à disposition à proximité. INOmax peut être utilisé lors d'une ventilation manuelle au cours de l'aspiration, du transport du patient ou du massage cardiaque.

Il convient de prévoir l'accès à un système d'administration du monoxyde d'azote de réserve et à une alimentation par batterie en cas de défaillance du système d'administration ou de panne d'alimentation électrique. L'alimentation électrique de l'équipement de contrôle doit être indépendante de celle du système d'administration du monoxyde d'azote.

Conformément à la réglementation du travail dans la plupart des pays européens, la valeur limite d'exposition (exposition moyenne) du personnel est de 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m³) pour le monoxyde d'azote et de 2-3 ppm (4-6 mg/m³) pour le dioxyde d'azote (NO₂).

Formation des utilisateurs à l'administration du monoxyde d'azote

Les principaux éléments pour la formation du personnel hospitalier sont les suivants :

Installation et branchement :

- Installation de la bouteille et branchement au circuit de respiration du patient ventilé.

Utilisation :

- Contrôles des vérifications à effectuer avant utilisation (série d'actions à effectuer avant la mise en route du traitement de chaque patient, afin de s'assurer que le système fonctionne correctement et que le circuit est purgé de toute trace de NO₂).
- Réglage du dispositif pour l'administration du monoxyde d'azote à la concentration adaptée.
- Réglage des moniteurs NO, NO₂ et O₂ pour les seuils d'alerte minimaux et maximaux.
- Utilisation du système d'administration manuelle de secours.
- Procédures pour l'échange correct des bouteilles de gaz et du système de purge.
- Alarmes en cas de défaillance.
- Calibration des moniteurs NO, NO₂ et O₂.
- Procédures mensuelles de contrôle des performances du système.

Surveillance de la formation de méthémoglobine (MetHb)

Il est établi que les nouveau-nés et les nourrissons présentent une activité réduite de la MetHb-réductase par rapport aux adultes. La méthémoglobinémie devra être mesurée dans l'heure suivant le début du traitement par INOmax. La méthode de dosage utilisée devra permettre de distinguer avec fiabilité l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2,5 %, la dose d'INOmax doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque, le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure qui suit le début du traitement par INOmax. Si la fraction de méthémoglobine augmente jusqu'à un niveau susceptible de compromettre l'oxygénation tissulaire, la dose d'INOmax doit être diminuée et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée.

Surveillance de la formation de dioxyde d'azote (NO₂)

Pour chaque patient, immédiatement avant la mise en route du traitement, il conviendra de procéder aux mesures visant à purger le système du NO₂. La concentration de NO₂ devra rester aussi basse que possible sans dépasser 0,5 ppm. Si la concentration en NO₂ dépasse 0,5 ppm, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être recalibré et la dose d'INOmax et/ou la FiO₂ devront être réduits si possible. S'il apparaît une modification inattendue de la concentration d'INOmax, le dispositif d'administration doit être contrôlé pour détecter tout dysfonctionnement et l'analyseur doit être recalibré.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Nouveau-nés dépendants d'un shunt droite-gauche ou chez qui il a été mis en évidence un canal artériel « malin » gauche-droite.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réponse clinique insuffisante:

Si la réponse clinique apparaît insuffisante 4 à 6 heures après le début du traitement par INOmax, les éléments suivants sont à considérer.

Si les patients doivent être dirigés vers un autre hôpital, il convient de s'assurer que du monoxyde d'azote est disponible durant le transport afin d'éviter une aggravation de leur état clinique par interruption brutale du traitement par INOmax. La dégradation de l'état clinique ou l'absence de réponse au traitement doit faire envisager, en fonction de la situation et lorsque c'est possible, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO).

Populations spécifiques:

Lors des essais cliniques, l'efficacité du NO inhalé n'a pas été démontrée chez les patients présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut aggraver l'insuffisance cardiaque en cas de shunt gauche-droite. Ceci est dû à l'effet vasodilatateur pulmonaire du monoxyde d'azote inhalé entraînant une augmentation du shunt gauche-droite et en conséquence un risque de décompensation cardiaque globale. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou une échographie cardiaque avant l'administration de monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote inhalé doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une malformation cardiaque multiple, où le maintien d'une pression artérielle élevée dans l'artère pulmonaire joue un rôle critique sur la stabilisation hémodynamique.

Le monoxyde d'azote inhalé doit aussi être utilisé avec précaution chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée et la pression capillaire pulmonaire (PCP) de base élevée car ils peuvent présenter un risque accru de développer une insuffisance cardiaque (par exemple : œdème aigu du poumon).

Interruption du traitement

L'administration d'INOmax ne doit pas être interrompue brutalement, du fait du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂) par effet rebond. Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse clinique lors de l'administration d'INOmax. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution. En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il conviendra de s'assurer du maintien d'une administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système de secours pour administration du monoxyde d'azote au lit du patient.

Formation de méthémoglobine

Une large proportion du monoxyde d'azote administré par voie inhalée est absorbée par voie systémique. Les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et le nitrate. La concentration de méthémoglobine dans le sang doit être surveillée (voir rubrique 4.2).

Formation de NO₂:

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de NO₂ dépasse 0,5 ppm.

Effets sur les plaquettes

Les modèles animaux ont montré que le NO est susceptible d'interférer sur l'hémostase entraînant un risque d'augmentation du temps de saignement. Les données chez les sujets humains adultes sont contradictoires. Au cours des essais randomisés contrôlés réalisés chez des nouveau-nés à terme et des

prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des complications hémorragiques.

La surveillance régulière de l'hémostase et la mesure du temps de saignement sont recommandées si l'administration d'INOMax dépasse 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives ou un faible facteur de coagulation ou recevant un traitement par anticoagulants.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire potentiellement mortel ont été signalés avec l'oxyde nitrique lorsqu'il est utilisé chez des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, la possibilité d'une maladie veino-occlusive doit être soigneusement évaluée si des signes d'œdème pulmonaire surviennent à la suite de l'administration d'oxyde nitrique à des patients souffrant d'hypertension pulmonaire. En cas de confirmation, le traitement doit être interrompu.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Sur la base des données disponibles, une interaction cliniquement significative avec d'autres thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'insuffisance respiratoire ne peut être exclue. Il est possible que les produits dits «donneur de NO» tels que le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, potentialisent le risque de développer une méthémoglobinémie. INOMax a été administré avec la tolazoline, la dopamine, la dobutamine, des stéroïdes, du surfactant et en ventilation haute fréquence.

L'utilisation concomitante avec d'autres vasodilatateurs (par exemple: sildénafil) n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la circulation pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire et la performance du ventricule droit. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante du monoxyde d'azote inhalé avec les autres vasodilatateurs agissant sur GMPc et AMPc.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté lors de l'administration concomitante de monoxyde d'azote avec des médicaments méthémoglobinisants (ex. : nitrates alkylés et sulfamides). Les produits susceptibles d'entraîner une augmentation des taux de méthémoglobine doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé. La prilocaïne, qu'elle soit administrée en préparations orales, parentérales ou topiques, peut entraîner une méthémoglobinémie. Il convient de rester vigilant si INOMax est administré de façon concomitante avec des médicaments contenant de la prilocaïne.

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé formé. Il peut provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. Des données chez l'animal suggèrent une sensibilité accrue des voies respiratoires aux infections lors de l'exposition à de faibles taux de NO₂. Normalement, la concentration de NO₂ reste inférieure à 0,5 ppm lors de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm. Si, la concentration de NO₂ excède 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote devra immédiatement être réduite.

Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant la surveillance de NO₂.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de NO₂ chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Le passage du monoxyde d'azote dans le lait maternel n'est pas connu.

En l'absence d'étude, il est recommandé de ne pas administrer de l'INOMax pendant la grossesse ou l'allaitement.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

L'interruption brutale de l'administration de monoxyde d'azote inhalé peut provoquer un effet rebond à l'origine d'une diminution de l'oxygénation et d'une augmentation de la pression artérielle systémique ayant pour conséquence une chute tensionnelle. L'effet rebond est l'effet indésirable qui survient le plus fréquemment lors de l'utilisation clinique d'INOMax. Il peut être observé aussi bien en début qu'en fin de traitement.

Dans une étude clinique (NINOS), l'incidence et la sévérité des événements suivants - hémorragie intracrânienne, hémorragie de niveau IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, convulsions nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie intra-pulmonaire ou hémorragie gastro-intestinale - étaient similaires dans les différents groupes traités.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation d'INOMax soit dans l'étude CINRGI portant sur 212 nouveau-nés (âgés de moins d'un mois), soit depuis la commercialisation de INOMax chez les nouveau-nés. Les catégories de fréquence affichées reposent sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie ^a	-	Méthémoglobinémie ^a	-	-	-
Troubles cardiaques	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (consécutive à un arrêt brutal du traitement)
Troubles vasculaires	-	Hypotension ^{a,b,d}	-	-	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Atélectasie ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspnée ^c Gêne thoracique ^c Sécheresse de la gorge ^c
Troubles du système nerveux	-	-	-	-	-	Céphalées ^c Vertiges ^c

a : rapporté dans l'étude clinique

b : rapporté depuis la commercialisation

c : rapporté depuis la commercialisation, au cours d'exposition accidentelle du personnel soignant

d : effets liés au sevrage brutal du monoxyde d'azote inhalé et/ou aux défaillances du système d'administration depuis la commercialisation. Un effet rebond se manifestant notamment par une vasoconstriction pulmonaire et une hypoxie, est observé après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé et peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire.

Effets indésirables spécifiques :

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une méthémoglobinémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration- voir annexe V.

4.9 Surdosage

Le surdosage en INOmax entraîne des augmentations des taux de méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une méthémoglobinémie diminue la capacité de transport de l'oxygène par la circulation sanguine. Dans les études cliniques, la détection d'une concentration de NO₂ supérieure à 3 ppm ou la survenue d'une méthémoglobinémie supérieure à 7 % ont évolué favorablement après la réduction ou l'interruption du traitement.

En cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la réduction ou l'interruption du traitement, l'injection intraveineuse de vitamine C ou de bleu de méthylène ou une transfusion sanguine seront envisagées en fonction de l'état clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, code ATC R07AX01.

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses vasculaires en se liant au fer hémique de la guanylate-cyclase cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate cyclique, entraînant une vasodilatation. Le monoxyde d'azote inhalé induit une vasodilatation pulmonaire sélective.

INOmax semble accroître la pression partielle de l'oxygène artériel (PaO₂) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones les mieux ventilées du poumon, redistribuant ainsi le débit sanguin pulmonaire des régions du poumon présentant un rapport ventilation/perfusion (V/Q) faible vers les régions présentant un rapport normal.

Le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) peut être primitif, lié à une anomalie congénitale, ou consécutif à une pathologie intercurrente, telle que syndrome d'inhalation de liquide méconial, pneumonie, septicémie, maladie des membranes hyalines, hernie diaphragmatique congénitale (HDC) et hypoplasie pulmonaire. Dans ces cas, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui entraîne une hypoxémie consécutive à un shunt droite-gauche à travers le canal artériel et le foramen ovale. Chez les nouveau-nés avec HTAPPN, INOmax améliore l'oxygénation artérielle (comme en témoignent les augmentations significatives de la PaO₂).

L'efficacité d'INOmax a été étudiée chez les nouveau-nés à terme et chez des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante d'étiologie diverse.

Dans l'essai NINOS, 235 nouveau-nés présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant 100 % d'O₂ avec (n = 114) ou sans (n = 121) monoxyde d'azote.

Pour la plupart, la concentration initiale était de 20 ppm, avec diminution progressive dès que possible à des doses inférieures. La médiane d'exposition était de 40 heures. L'objectif de cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé limiterait la survenue du décès et/ou le recours à l'oxygénation extracorporelle. Chez les nouveau-nés ne présentant pas une réponse complète à 20 ppm, la dose de monoxyde d'azote ou du gaz de contrôle était augmentée à 80 ppm. La fréquence des décès et/ou du recours à l'oxygénation extracorporelle (critère d'évaluation principal, défini *a priori*) était significativement moins importante dans le groupe traité par le monoxyde d'azote (46 % contre 64 %, $p = 0,006$). Les données disponibles suggèrent l'absence de bénéfice pour la dose plus élevée de monoxyde d'azote. Les effets indésirables ont été décrits avec des fréquences similaires dans les deux groupes. Le suivi aux âges situés entre 18 et 24 mois révèle des examens similaires dans les deux groupes, en termes d'évaluations mentales, motrices, auditives et neurologiques.

Dans l'essai CINRGI, 186 nouveau-nés à terme et prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante et sans hypoplasie pulmonaire ont été randomisés en deux groupes recevant INOmax ($n = 97$) ou de l'azote (placebo ; $n = 89$). La dose initiale était de 20 ppm, avec une diminution à 5 ppm en 4 à 24 heures. La durée médiane d'exposition était de 44 heures. Le critère de jugement principal, défini *a priori*, était le recours à l'oxygénation extracorporelle. Un nombre significativement moindre de nouveau-nés du groupe INOmax a nécessité une oxygénation par circulation extracorporelle par rapport au groupe témoin (31 % contre 57 %, $p < 0,001$). Une amélioration significative de l'oxygénation, évaluée par la PaO_2 , l'index d'oxygénation (OI) et le gradient alvéolo-capillaire était observée dans le groupe INOmax ($p < 0,001$ pour tous les paramètres analysés). Sur les 97 patients traités par INOmax, le traitement a été interrompu chez 2 patients (2 %) en raison de taux de méthémoglobine > 4 %. La fréquence et le nombre des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes de l'étude.

Chez les patients subissant une chirurgie cardiaque, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire due à la vasoconstriction pulmonaire est fréquemment observée. Il a été démontré que le monoxyde d'azote inhalé réduisait de manière sélective la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire élevée. Cela peut augmenter la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ces effets entraînent à leur tour une circulation sanguine et une oxygénation accrues dans la circulation pulmonaire.

Dans l'essai INOT27, 795 nouveau-nés prématurés (d'âge gestationnel < 29 semaines) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant INOmax ($n = 395$) à une dose de 5 ppm ou de l'azote (placebo ; $n = 400$) dès les premières 24 heures de la vie et pendant au moins 7 jours, jusqu'à 21 jours. Le résultat principal des critères d'efficacité combinés de décès ou DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines n'était pas significativement différent entre les groupes, même avec l'ajustement pour l'âge gestationnel ($p = 0,40$) ou le poids de naissance ($p = 0,41$) comme covariables. La survenue globale d'hémorragie intraventriculaire était de 114 (28.9 %) parmi les nouveau-nés traités par NOi comparé à 91 (22.9 %) parmi les nouveau-nés du groupe témoin. Le nombre total de décès à la semaine 36 était légèrement plus élevé dans le groupe NOi ; 53/395 (13.4 %) comparé au groupe témoin 42/397 (10.6 %). L'essai INOT25, étudiant les effets du NOi chez les nouveau-nés prématurés présentant une détresse respiratoire, ne montrait pas d'amélioration chez les nouveau-nés vivants sans DBP. Aucune différence dans l'incidence d'hémorragie intraventriculaire ou de décès n'a cependant été observée dans cette étude. L'étude BALLR1, évaluant également les effets du NOi chez les nouveau-nés prématurés mais démarrant le NOi à 7 jours et à une dose de 20 ppm, a conclu à une augmentation significative chez les nouveau-nés vivants sans DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines, 121 (45 %) *versus* 95 (35.4 %), $p < 0,028$. Aucun signe d'une hausse quelconque des effets indésirables n'a été noté dans cette étude.

Le monoxyde d'azote réagit chimiquement avec l'oxygène pour former le dioxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote possède un électron libre rendant la molécule réactive. Dans les tissus biologiques, le monoxyde d'azote réagit avec l'anion superoxyde (O_2^-) pour former le peroxydinitrite, un composé instable susceptible d'entraîner des lésions tissulaires en générant des réactions d'oxydoréduction. De plus, le monoxyde d'azote possède une affinité pour les métalloprotéines ; il

peut également réagir avec les groupes SH des protéines et former des composés nitrosylés. Les conséquences cliniques de la réactivité chimique du monoxyde d'azote dans les tissus ne sont pas connues. Les études montrent que le monoxyde d'azote exerce un effet pharmacodynamique pulmonaire lorsqu'il est présent à des concentrations aussi faibles que 1 ppm dans les voies aériennes.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INOmax dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et d'autres maladies cardiaques pulmonaires. Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez des sujets adultes. Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote se diffuse par voie systémique. La plus grande partie franchit la barrière alvéolo-capillaire et se combine à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène se situe entre 60 % et 100 %. À cette saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se fixe principalement à l'oxyhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine et en nitrates. Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut se fixer à la désoxyhémoglobine pour former un composé intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui se dégrade en oxydes d'azote et en méthémoglobine au contact de l'oxygène. Dans l'appareil respiratoire, le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et l'eau pour former du dioxyde d'azote et des nitrites, lesquels réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Ainsi, les principaux métabolites du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont la méthémoglobine et les nitrates.

Le sort de la méthémoglobine a été étudié en fonction du temps et de la concentration d'exposition au monoxyde d'azote, chez les nouveau-nés présentant une insuffisance respiratoire. Les concentrations de méthémoglobine ont augmenté au cours des 8 premières heures d'exposition au monoxyde d'azote. Les concentrations moyennes de méthémoglobine sont restées inférieures à 1 % dans le groupe placebo et dans les groupes INOmax 5 ppm et 20 ppm, mais elles atteignaient environ 5 % dans le groupe INOmax 80 ppm. Des concentrations de méthémoglobine > 7 % ont été atteintes uniquement chez les patients recevant 80 ppm, où elles représentaient 35 % des cas. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale de méthémoglobine a été de 10 ± 9 (DS) heures (moyenne : 8 heures) chez ces 13 patients, mais un patient n'a pas excédé 7 % en 40 heures.

Le nitrate a été identifié comme le métabolite principal du monoxyde d'azote excrété dans l'urine, représentant > 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée. Le nitrate est éliminé du plasma par le rein à des taux avoisinant le taux de filtration glomérulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, le fait que des effets n'aient été observés qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale testée chez l'homme, ne donne que peu de justification à leur extrapolation en utilisation clinique.

La toxicité aiguë est liée à l'anoxie résultant de taux élevés de méthémoglobine.

Le monoxyde d'azote est génotoxique dans certains types de test. Il n'a pas été observé d'effet cancérigène chez le rat exposé par inhalation pendant 20 heures par jour pendant 2 ans jusqu'à la dose maximale recommandée (20 ppm). Des doses supérieures n'ont pas été évaluées.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote.

6.2 Incompatibilités

En présence d'oxygène, le NO forme rapidement du NO₂ (voir rubrique 4.5).

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées ou à l'extérieur dans des abris ventilés où elles sont protégées de la pluie et du rayonnement direct du soleil.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un endroit aéré, propre et tenu sous clé, réservé au stockage des gaz à usage médical. Dans cet endroit, un local séparé doit être réservé au stockage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille de gaz doit être installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié pour la maintenir en position verticale.

Transport des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz doivent être transportées à l'aide du matériel approprié pour les protéger contre les chocs et les chutes.

Durant les transferts, entre hôpitaux ou dans le même hôpital, des patients traités par INOmax, les bouteilles de gaz doivent être arrimées fixement de manière à les maintenir en position verticale, à éviter le risque de chute ou une modification intempestive du débit. Une attention particulière doit également être portée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations :

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation/manipulation d'INOmax

Lors du branchement d'une bouteille d'INOmax au système d'administration, vérifier systématiquement que la concentration de la bouteille est identique à celle pour laquelle le système est configuré.

Afin d'éviter tous les incidents, les instructions suivantes doivent être absolument suivies :

- bien s'assurer que le matériel est en bon état avant de l'utiliser
- les bouteilles de gaz doivent être arrimées fixement afin d'éviter toute chute intempestive
- ouvrir lentement et complètement le robinet avant toute utilisation
- ne jamais utiliser ou réparer un robinet défectueux; le retourner à votre fabricant et/ou distributeur
- ne pas utiliser une bouteille de gaz dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice
- utiliser un raccord spécifique, muni d'un filetage de 30 mm conçu pour l'usage médical, conforme à la norme ISO 5145, et d'un régulateur de pression admettant une pression équivalant au moins à 1,5 fois la pression maximale de service (155 bar) de la bouteille de gaz
- purger le manodétendeur par le mélange azote-monoxyle d'azote avant chaque usage afin d'empêcher l'inhalation de NO₂
- ne pas serrer le manodétendeur avec des pinces car cela pourrait écraser le joint.

Tout l'équipement, y compris les raccords, les canalisations et les circuits, utilisé pour administrer le monoxyle d'azote doit être à base de matériaux compatibles avec le gaz. Concernant le risque de corrosion, le système d'administration peut être divisé en deux zones : 1) du robinet de la bouteille de gaz à l'humidificateur (gaz sec) et 2) de l'humidificateur à la sortie (gaz humide qui peut contenir du NO₂). Les études montrent que les mélanges secs de NO peuvent être utilisés avec la plupart des matériaux. Cependant, le dioxyde d'azote en présence d'humidité crée une atmosphère agressive. Parmi les matériaux métalliques de constitution, seul l'acier inoxydable peut être recommandé. Les polymères testés qui peuvent être utilisés dans les systèmes d'administration de monoxyle d'azote incluent le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP). Le caoutchouc butylique, le polyamide et le polyuréthane ne doivent pas être utilisés. Le polytrifluorochloroéthylène, le copolymère hexafluoropropène-vinylidène et le polytétrafluoréthylène ont été largement utilisés avec du monoxyle d'azote pur et avec d'autres gaz corrosifs. Ils sont considérés suffisamment inertes pour que des études spécifiques ne soient pas requises.

L'installation d'un circuit de distribution de monoxyle d'azote par une centrale de bouteilles, de canalisations fixes et de prises murales au lit du patient est interdite.

En général, il n'y a pas lieu de prévoir un système de récupération du gaz en excès libéré dans l'air ambiant. Néanmoins, les concentrations de NO et NO₂/NO_x dans l'air ambiant doivent être surveillées et ne doivent pas dépasser les limites d'exposition prévues par la législation du travail nationale en vigueur. L'exposition accidentelle à l'INOmax du personnel hospitalier a été associée à des effets indésirables (voir rubrique 4.8).

Les bouteilles équipées d'un volant de manœuvre standard ne peuvent pas être utilisées avec le système d'administration INOmax DSIR.

Instruction pour l'élimination de la bouteille

La bouteille de gaz vide ne doit pas être jetée. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/08/2001
Date de renouvellement de l'autorisation : 01/06/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> .

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B.CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Linde France
Zone Industrielle de Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports actualisés de sécurité périodiques (PSUR) pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- Si la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Préalablement à la promotion de la nouvelle indication du produit dans chaque Etat Membre, le contenu et le format des documents destinés à l'information feront l'objet d'un accord entre le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit s'assurer qu'au moment de la promotion de la nouvelle indication, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser et/ou prescrire INOmax dans le cadre du traitement de l'hypertension pulmonaire péri- ou postopératoire chez l'adulte et les enfants à l'occasion d'une chirurgie cardiaque reçoivent la documentation informative complète.

Celle-ci doit inclure :

- le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'information du patient relatifs à INOmax ;
- les documents destinés à l'information pour les professionnels de santé.

Le matériel destiné à l'information doit reprendre les points clés suivants :

- risque d'effet rebond et précautions à prendre lors de l'interruption du traitement ;
- risque en cas d'interruption brutale du traitement par INOmax liés à une défaillance du système d'administration et comment prévenir ce risque ;
- surveillance des taux de méthémoglobine ;
- surveillance de la formation de NO₂ ;
- risque potentiel de saignement et de troubles hémostatiques ;
- risques potentiels en cas d'association avec d'autres vasodilatateurs qui agissent sur le GMPc ou l'AMPc.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Bouteille de gaz de 2 litres.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOMax 400 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé
Monoxyde d'azote.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Monoxyde d'azote (NO) 400 ppm mole/mole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L'autre composant est l'azote.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gaz médicinal comprimé.
Pour une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bar absolus, une bouteille apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie endotrachéobronchique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

S'assurer que le parent/tuteur a lu et compris la notice contenue dans l'emballage avant administration à son enfant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les bouteilles de gaz vides ou partiellement utilisées. Toute bouteille de gaz doit être restituée au fournisseur pour élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Non applicable.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Bouteille de gaz de 10 litres.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOmax 400 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé
Monoxyde d'azote.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Monoxyde d'azote (NO) 400 ppm mole/mole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L'autre composant est l'azote.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gaz médicinal comprimé
Pour une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bar absolus, une bouteille apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie endotrachéobronchique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

S'assurer que le parent/tuteur a lu et compris la notice contenue dans l'emballage avant administration à son enfant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les bouteilles de gaz vides ou partiellement utilisées. Toute bouteille de gaz doit être restituée au fournisseur pour élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Non applicable.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Bouteille de gaz de 2 litres.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOMax 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé
Monoxyde d'azote.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Monoxyde d'azote (NO) 800 ppm mole/mole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L'autre composant est l'azote.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gaz médicinal comprimé.
Pour une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bar absolus, une bouteille apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie endotrachéobronchique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

S'assurer que le parent/tuteur a lu et compris la notice contenue dans l'emballage avant administration à son enfant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les bouteilles de gaz vides ou partiellement utilisées. Toute bouteille de gaz doit être restituée au fournisseur pour élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Non applicable.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Bouteille de gaz de 10 litres.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INOmax 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé
Monoxyde d'azote.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Monoxyde d'azote (NO) 800 ppm mole/mole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L'autre composant est l'azote.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gaz médicinal comprimé
Pour une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bar absolus, une bouteille apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15°C.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie endotrachéobronchique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

S'assurer que le parent/tuteur a lu et compris la notice contenue dans l'emballage avant administration à son enfant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils à pression doivent être suivies.

Conserver les bouteilles de gaz à l'intérieur dans des pièces bien ventilées.

Protéger les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les bouteilles de gaz vides ou partiellement utilisées. Toute bouteille de gaz doit être restituée au fournisseur pour élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/194/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Non applicable.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

INOmax 400 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé Monoxyde d'azote.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'INOmax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INOmax
3. Comment utiliser INOmax
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INOmax
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'INOmax et dans quel cas est-il utilisé?

INOmax contient du monoxyde d'azote, gaz utilisé pour le traitement :

- des nouveau-nés souffrant d'une insuffisance pulmonaire associée à une augmentation de la pression sanguine pulmonaire, maladie appelée insuffisance respiratoire hypoxémiante. Ce mélange gazeux inhalé par votre enfant favorise la circulation pulmonaire, ce qui contribue à augmenter la quantité d'oxygène circulant dans son sang ;
- des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants, des adolescents âgés de 0 à 17 ans et des adultes dont la pression sanguine est élevée dans les poumons, en relation avec une chirurgie cardiaque. Ce mélange gazeux peut améliorer la fonction cardiaque et augmenter la circulation du sang dans les poumons, ce qui contribue à augmenter la quantité d'oxygène circulant dans son sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INOmax?

N'utilisez jamais INOmax :

- si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) êtes allergiques à l'un des constituants d'INOmax (voir la rubrique 6, Informations supplémentaires, où est fournie la liste complète des composants) ;
- s'il vous a été dit que vous-même (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) étiez atteints d'une anomalie de la circulation sanguine cardiaque.

Avertissements et précautions

Le monoxyde d'azote inhalé peut ne pas être suffisamment efficace et d'autres traitements peuvent donc se révéler nécessaires pour vous ou votre enfant.

Le monoxyde d'azote inhalé peut influencer la capacité du sang à transporter l'oxygène. Cela sera surveillé par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose de monoxyde d'azote inhalé pourra être diminuée.

Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et former du dioxyde d'azote pouvant entraîner une irritation des voies respiratoires. Votre médecin ou celui de votre enfant surveillera la formation de dioxyde d'azote et, en cas de valeurs élevées, le traitement par INOmax sera ajusté, à savoir diminué en conséquence.

Le monoxyde d'azote inhalé peut avoir une influence, certes modérée, sur les plaquettes (composants qui aident le sang à coaguler) et l'apparition de saignements ou hématomes doivent être pris en considération. Si vous constatez des signes ou des symptômes susceptibles d'être associés à une hémorragie, vous devez directement en informer le médecin.

Aucun effet du monoxyde d'azote inhalé n'a été documenté chez les nouveau-nés présentant une malformation touchant le diaphragme, encore appelée hernie diaphragmatique congénitale.

Chez les nouveau-nés présentant certaines malformations cardiaques congénitales, le monoxyde d'azote inhalé peut provoquer une aggravation de la circulation sanguine.

Des cas de rétention de fluide dans les poumons ont été signalés avec de l'oxyde nitrique chez les patients atteints d'une maladie due à une veine bloquée ou rétrécie dans les poumons. Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) êtes essoufflé ou souffrez de difficultés respiratoires, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants

INOmax ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Autres médicaments et INOmax

C'est le médecin qui décidera de la nécessité de vous traiter ou de traiter votre enfant en même temps par INOmax et d'autres médicaments, et qui surveillera étroitement le traitement.

Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) prenez ou avez pris ou utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Certains médicaments peuvent affecter la capacité du sang à transporter l'oxygène. Ce sont notamment la prilocaïne (anesthésique local utilisé pour soulager la douleur au cours des petites interventions peu douloureuses (points de sutures), et interventions chirurgicales ou diagnostiques mineures) ou le trinitrate de glycéryle (utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine). Votre médecin veillera à vérifier que le sang peut transporter suffisamment d'oxygène alors que vous prenez ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé d'utiliser INOmax durant la grossesse et l'allaitement. Avant de démarrer le traitement par INOmax, indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte, ou si vous avez un doute sur un éventuel début de grossesse ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet

INOmax contient de l'azote.

3. Comment utiliser INOmax ?

Le médecin déterminera la dose appropriée d'INOmax et il administrera INOmax à vos poumons ou ceux de votre enfant à l'aide d'un système conçu à cet effet. Grâce à la dilution, immédiatement avant l'administration, d'INOmax avec un mélange d'oxygène et d'air, le système garantit la délivrance de la quantité adaptée de monoxyde d'azote.

Pour votre sécurité et celle de votre enfant, les systèmes conçus pour l'administration d'INOmax sont associés à des dispositifs qui mesurent en permanence la quantité de monoxyde d'azote, d'oxygène et de dioxyde d'azote (produit chimique résultant du mélange de monoxyde d'azote et d'oxygène) insufflée dans les poumons.

Votre médecin déterminera la durée du traitement par INOmax pour vous comme pour votre enfant.

INOmax est administré à la dose de 10 à 20 ppm (partie par million du gaz que vous ou votre enfant inhalez). La dose maximale est de 20 ppm chez les enfants et de 40 ppm chez les adultes. La plus faible dose efficace sera recherchée. Le traitement est généralement requis pendant environ 4 jours chez les nouveau-nés atteints d'une insuffisance respiratoire associée à une augmentation de la pression artérielle sanguine dans les poumons. Chez les enfants et adultes dont la pression sanguine est élevée dans les poumons, en relation avec une chirurgie cardiaque, INOmax est généralement administré pendant 24 à 48 heures. Cependant, le traitement par INOmax peut durer plus longtemps.

Si vous ou votre enfant avez pris plus d'INOmax que vous n'auriez dû

Une trop grande quantité de monoxyde d'azote inhalé peut interagir avec la capacité du sang à transporter l'oxygène (hémoglobine). La formation de méthémoglobine sera surveillée par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose d'INOmax sera réduite. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine C ou du bleu de méthylène, ou, en dernier recours, d'envisager une transfusion sanguine.

Si vous arrêtez d'utiliser INOmax

Le traitement par INOmax ne doit pas être interrompu de manière soudaine. Des cas de diminution de la tension artérielle ou d'effet rebond de la pression sanguine dans les poumons ont été constatés lorsque le traitement par INOmax était interrompu brutalement sans réduction progressive préalable de la dose.

À la fin du traitement, le médecin diminuera lentement la quantité d'INOmax administrée de sorte que la circulation dans les poumons puisse s'adapter à l'oxygène ou à l'air sans INOmax. Par conséquent, l'arrêt du traitement par INOmax peut prendre un ou deux jours.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin vous examinera ou examinera soigneusement votre enfant pour déceler tout effet indésirable.

Les effets indésirables très fréquemment observés (*affectent plus d'un utilisateur sur dix*) en association avec le traitement par INOmax sont notamment :

- faible numération plaquettaire.

Les effets indésirables fréquemment observés (*affectent plus d'un utilisateur sur cent*) lors du traitement par INOmax sont notamment :

- pression artérielle basse ou apparition d'une zone du poumon sans air ou collabée.

Les effets indésirables peu fréquemment observés (*affectent entre un utilisateur sur cent et un utilisateur sur mille*) sont notamment :

- augmentation du taux sanguin de méthémoglobine, réduisant par conséquent la capacité de transport d'oxygène.

Les effets indésirables qui peuvent être observés mais dont la fréquence est indéterminée (*la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles*) sont notamment :

- bradycardie (rythme cardiaque lent) ou quantité d'oxygène dans le sang trop faible (désaturation en oxygène/hypoxémie) provoquée par l'arrêt brutal du traitement,
- maux de tête, vertiges, sécheresse de la gorge ou difficulté respiratoire en cas de diffusion du gaz due, par exemple, à une fuite de l'équipement ou de la bouteille, et d'exposition accidentelle au monoxyde d'azote présent dans l'air ambiant.

Si vous ressentez des maux de tête lorsque vous êtes à proximité de votre enfant ou d'un patient traité par INOmax, informez-en directement le personnel soignant.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, y compris après que vous ou votre enfant avez quitté l'hôpital, veuillez en informer votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver INOmax

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

INOmax doit être utilisé et manipulé uniquement par le personnel hospitalier.

- Les bouteilles d'INOmax doivent être stockées debout et arrimées dans un lieu sûr, de manière à ce qu'elles ne puissent pas tomber ou se renverser et ne pas causer de blessures corporelles.
- INOmax doit être utilisé et administré uniquement par du personnel spécialement formé à son utilisation et à sa manipulation.

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils sous pression doivent être suivies. Le stockage est supervisé par les personnes assignées spécialistes de l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans des pièces bien ventilées ou dans des abris ventilés où elles sont protégées de la pluie et du rayonnement direct du soleil.

Protégez les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un endroit aéré, propre et tenu sous clé, réservé au stockage des gaz à usage médical. Dans cet endroit, un local séparé doit être réservé au stockage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille de gaz doit être installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié pour la maintenir en position verticale.

Une fois la bouteille de gaz vide, ne pas la jeter. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INOmax

La substance active est le monoxyde d'azote 400 ppm mole/mole. Une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bars absolus apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bars absolus apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15 °C.

L'autre composant est l'azote.

Comment se présente INOmax et contenu de l'emballage extérieur

Gaz médicinal comprimé.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

INOmax est disponible en bouteilles d'aluminium de 2 litres et de 10 litres.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

Fabricant

Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Швеция
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Česká republika

Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
CZ - 198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info.cz@linde.com

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
DK - 2750 Ballerup
Tlf.: + 45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Deutschland

Linde GmbH
Seitnerstraße 70
D - 82049 Pullach
Tel: +49 89 31001 0
medgas@linde.com

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn
Tel: +372 650 4500
linde.ee@linde.com

Ελλάδα

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: +30 211-1045500-510
healthcare.gr@linde.com

España

Linde Gas España, S.A.U.
Camino de Liria, s/n
E - 46530 Puzol (Valencia)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
lindehealthcare.spain@linde.com

Lietuva

Linde Gas UAB
Didlaukio g. 69
LT - 08300 Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija.lt@linde.com

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Belgique/Belgien
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H - 1097 Budapest
Tel.: +36 30 349 2237
tunde.bencze@linde.com

Malte

Linde Medicale S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Nederland

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL - 5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen
N - 0409 Oslo
Tlf. +47 81559095
healthcare.no@linde.com

Österreich

Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@linde.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
PL - 31-864 Krakow
Tel.: +48 (65) 511 89 30
dzialania.niepozadane.pl@linde.com

France

Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
F - 78440 Porcheville
Tél: +33 810 421 000
infotherapies@linde.com

Hrvatska

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Ireland

BOC Ltd.
Forge, 43 Church Street West
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK
Tel: 0800 917 4024
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@linde.com

Italia

Linde Medica S.r.L.
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Κύπρος

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
CY - Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. +357-22482330
info.cy@linde.com

Latvija

Linde Gas SIA
Skanstes iela 25 LV - 1013 Rīga Tel: +371
67023900
ksc.lv@linde.com

Portugal

Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P - 1800-217 Lisboa
Tel: + 351 218 310 420
linde.portugal@linde.com

România

Linde Gaz România SRL
Str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

Oy Linde Gas Ab
Itsehallintokuja 6
FI - 02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
hctilau.fi@linde.com

Sverige

Linde Gas AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: + 46 8 7311800
healthcare.se@linde.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

INOmax 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé Monoxyde d'azote.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'INOmax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INOmax
3. Comment utiliser INOmax
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INOmax
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'INOmax et dans quel cas est-il utilisé?

INOmax contient du monoxyde d'azote, gaz utilisé pour le traitement :

- des nouveau-nés souffrant d'une insuffisance pulmonaire associée à une augmentation de la pression sanguine pulmonaire, maladie appelée insuffisance respiratoire hypoxémiante. Ce mélange gazeux inhalé par votre enfant favorise la circulation pulmonaire, ce qui contribue à augmenter la quantité d'oxygène circulant dans son sang ;
- des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants, des adolescents âgés de 0 à 17 ans et des adultes dont la pression sanguine est élevée dans les poumons, en relation avec une chirurgie cardiaque. Ce mélange gazeux peut améliorer la fonction cardiaque et augmenter la circulation du sang dans les poumons, ce qui contribue à augmenter la quantité d'oxygène circulant dans son sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INOmax?

N'utilisez jamais INOmax :

- si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) êtes allergiques à l'un des constituants d'INOmax (voir la rubrique 6, Informations supplémentaires, où est fournie la liste complète des composants) ;
- s'il vous a été dit que vous-même (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) étiez atteints d'une anomalie de la circulation sanguine cardiaque.

Avertissements et précautions

Le monoxyde d'azote inhalé peut ne pas être suffisamment efficace et d'autres traitements peuvent donc se révéler nécessaires pour vous ou votre enfant.

Le monoxyde d'azote inhalé peut influencer la capacité du sang à transporter l'oxygène. Cela sera surveillé par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose de monoxyde d'azote inhalé pourra être diminuée.

Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et former du dioxyde d'azote pouvant entraîner une irritation des voies respiratoires. Votre médecin ou celui de votre enfant surveillera la formation de dioxyde d'azote et, en cas de valeurs élevées, le traitement par INOmax sera ajusté, à savoir diminué en conséquence.

Le monoxyde d'azote inhalé peut avoir une influence, certes modérée, sur les plaquettes (composants qui aident le sang à coaguler) et l'apparition de saignements ou hématomes doivent être pris en considération. Si vous constatez des signes ou des symptômes susceptibles d'être associés à une hémorragie, vous devez directement en informer le médecin.

Aucun effet du monoxyde d'azote inhalé n'a été documenté chez les nouveau-nés présentant une malformation touchant le diaphragme, encore appelée hernie diaphragmatique congénitale.

Chez les nouveau-nés présentant certaines malformations cardiaques congénitales, le monoxyde d'azote inhalé peut provoquer une aggravation de la circulation sanguine.

Des cas de rétention de fluide dans les poumons ont été signalés avec de l'oxyde nitrique chez les patients atteints d'une maladie due à une veine bloquée ou rétrécie dans les poumons. Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) êtes essoufflé ou souffrez de difficultés respiratoires, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants

INOmax ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Autres médicaments et INOmax

C'est le médecin qui décidera de la nécessité de vous traiter ou de traiter votre enfant en même temps par INOmax et d'autres médicaments, et qui surveillera étroitement le traitement.

Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) prenez ou avez pris ou utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Certains médicaments peuvent affecter la capacité du sang à transporter l'oxygène. Ce sont notamment la prilocaïne (anesthésique local utilisé pour soulager la douleur au cours des petites interventions peu douloureuses (points de sutures), et interventions chirurgicales ou diagnostiques mineures) ou le trinitrate de glycéryle (utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine). Votre médecin veillera à vérifier que le sang peut transporter suffisamment d'oxygène alors que vous prenez ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé d'utiliser INOmax durant la grossesse et l'allaitement. Avant de démarrer le traitement par INOmax, indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte, ou si vous avez un doute sur un éventuel début de grossesse ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet

INOmax contient de l'azote.

3. Comment utiliser INOmax ?

Le médecin déterminera la dose appropriée d'INOmax et il administrera INOmax à vos poumons ou ceux de votre enfant à l'aide d'un système conçu à cet effet. Grâce à la dilution, immédiatement avant l'administration, d'INOmax avec un mélange d'oxygène et d'air, le système garantit la délivrance de la quantité adaptée de monoxyde d'azote.

Pour votre sécurité et celle de votre enfant, les systèmes conçus pour l'administration d'INOmax sont associés à des dispositifs qui mesurent en permanence la quantité de monoxyde d'azote, d'oxygène et de dioxyde d'azote (produit chimique résultant du mélange de monoxyde d'azote et d'oxygène) insufflée dans les poumons.

Votre médecin déterminera la durée du traitement par INOmax pour vous comme pour votre enfant.

INOmax est administré à la dose de 10 à 20 ppm (partie par million du gaz que vous ou votre enfant inhalez). La dose maximale est de 20 ppm chez les enfants et de 40 ppm chez les adultes. La plus faible dose efficace sera recherchée. Le traitement est généralement requis pendant environ 4 jours chez les nouveau-nés atteints d'une insuffisance respiratoire associée à une augmentation de la pression artérielle sanguine dans les poumons. Chez les enfants et adultes dont la pression sanguine est élevée dans les poumons, en relation avec une chirurgie cardiaque, INOmax est généralement administré pendant 24 à 48 heures. Cependant, le traitement par INOmax peut durer plus longtemps.

Si vous ou votre enfant avez pris plus d'INOmax que vous n'auriez dû

Une trop grande quantité de monoxyde d'azote inhalé peut interagir avec la capacité du sang à transporter l'oxygène (hémoglobine). La formation de méthémoglobine sera surveillée par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose d'INOmax sera réduite. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine C ou du bleu de méthylène, ou, en dernier recours, d'envisager une transfusion sanguine.

Si vous arrêtez d'utiliser INOmax

Le traitement par INOmax ne doit pas être interrompu de manière soudaine. Des cas de diminution de la tension artérielle ou d'effet rebond de la pression sanguine dans les poumons ont été constatés lorsque le traitement par INOmax était interrompu brutalement sans réduction progressive préalable de la dose.

À la fin du traitement, le médecin diminuera lentement la quantité d'INOmax administrée de sorte que la circulation dans les poumons puisse s'adapter à l'oxygène ou à l'air sans INOmax. Par conséquent, l'arrêt du traitement par INOmax peut prendre un ou deux jours.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin vous examinera ou examinera soigneusement votre enfant pour déceler tout effet indésirable.

Les effets indésirables très fréquemment observés (*affectent plus d'un utilisateur sur dix*) en association avec le traitement par INOmax sont notamment :

- faible numération plaquettaire.

Les effets indésirables fréquemment observés (*affectent plus d'un utilisateur sur cent*) lors du traitement par INOmax sont notamment :

- pression artérielle basse ou apparition d'une zone du poumon sans air ou collabée.

Les effets indésirables peu fréquemment observés (*affectent entre un utilisateur sur cent et un utilisateur sur mille*) sont notamment :

- augmentation du taux sanguin de méthémoglobine, réduisant par conséquent la capacité de transport d'oxygène.

Les effets indésirables qui peuvent être observés mais dont la fréquence est indéterminée (*la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles*) sont notamment :

- bradycardie (rythme cardiaque lent) ou quantité d'oxygène dans le sang trop faible (désaturation en oxygène/hypoxémie) provoquée par l'arrêt brutal du traitement,
- maux de tête, vertiges, sécheresse de la gorge ou difficulté respiratoire en cas de diffusion du gaz due, par exemple, à une fuite de l'équipement ou de la bouteille, et d'exposition accidentelle au monoxyde d'azote présent dans l'air ambiant.

Si vous ressentez des maux de tête lorsque vous êtes à proximité de votre enfant ou d'un patient traité par INOmax, informez-en directement le personnel soignant.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, y compris après que vous ou votre enfant avez quitté l'hôpital, veuillez en informer votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver INOmax

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

INOmax doit être utilisé et manipulé uniquement par le personnel hospitalier.

- Les bouteilles d'INOmax doivent être stockées debout et arrimées dans un lieu sûr, de manière à ce qu'elles ne puissent pas tomber ou se renverser et ne pas causer de blessures corporelles.
- INOmax doit être utilisé et administré uniquement par du personnel spécialement formé à son utilisation et à sa manipulation.

Toutes les règles concernant la manipulation des appareils sous pression doivent être suivies. Le stockage est supervisé par les personnes assignées spécialistes de l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans des pièces bien ventilées ou dans des abris ventilés où elles sont protégées de la pluie et du rayonnement direct du soleil.

Protégez les bouteilles de gaz contre les chocs, les chutes, les substances oxydantes et inflammables, l'humidité et les sources de chaleur ou d'inflammation.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un endroit aéré, propre et tenu sous clé, réservé au stockage des gaz à usage médical. Dans cet endroit, un local séparé doit être réservé au stockage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille de gaz doit être installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié pour la maintenir en position verticale.

Une fois la bouteille de gaz vide, ne pas la jeter. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INOmax

La substance active est le monoxyde d'azote 800 ppm mole/mole. Une bouteille de gaz de 2 litres remplie à 155 bars absolus apporte 307 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie à 155 bars absolus apporte 1535 litres de gaz sous pression de 1 bar à 15 °C.

L'autre composant est l'azote.

Comment se présente INOmax et contenu de l'emballage extérieur

Gaz médicinal comprimé.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre standard.

Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres (identification avec ogive bleue-verte et corps blanc) remplie sous une pression de 155 bar, équipée d'un robinet à pression positive (résiduelle) en acier inoxydable, munie d'un raccord de sortie spécifique et d'un volant de manœuvre doté d'un dispositif INOmeter

INOmax est disponible en bouteilles d'aluminium de 2 litres et de 10 litres.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suède

Fabricant

Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Швеция
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Česká republika

Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
CZ - 198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info.cz@linde.com

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
DK - 2750 Ballerup
Tlf.: + 45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Deutschland

Linde GmbH
Seitnerstraße 70
D - 82049 Pullach
Tel: +49 89 31001 0
medgas@linde.com

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn
Tel: +372 650 4500
linde.ee@linde.com

Ελλάδα

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: +30 211-1045500-510
healthcare.gr@linde.com

Lietuva

Linde Gas UAB
Didlaukio g. 69
LT - 08300 Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija.lt@linde.com

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Belgique/Belgien
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H - 1097 Budapest
Tel.: +36 30 349 2237
tunde.bencze@linde.com

Malte

Linde Medica S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Nederland

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL - 5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen
N - 0409 Oslo
Tlf. +47 81559095
healthcare.no@linde.com

Österreich

Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@linde.com

España

Linde Gas España, S.A.U.
Camino de Liria, s/n
E - 46530 Puzol (Valencia)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
lindehealthcare.spain@linde.com

France

Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
F - 78440 Porcheville
Tél: +33 810 421 000
infotherapies@linde.com

Hrvatska

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Ireland

BOC Ltd.
Forge, 43 Church Street West
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK
Tel: 0800 917 4024
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: +354 577 3030
healthcare.is@linde.com

Italia

Linde Medica S.r.l.
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Κύπρος

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
CY - Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. +357-22482330
info.cy@linde.com

Latvija

Linde Gas SIA
Skanstes iela 25 LV - 1013 Rīga Tel: +371
67023900
ksc.lv@linde.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
PL - 31-864 Krakow
Tel.: +48 (65) 511 89 30
dzialania.niepozadane.pl@linde.com

Portugal

Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P - 1800-217 Lisboa
Tel: +351 218 310 420
linde.portugal@linde.com

România

Linde Gaz România SRL
Str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

Oy Linde Gas Ab
Itsehallintokuja 6
FI - 02600 Espoo
Puh/Tel: +358 10 2421
hctilau.fi@linde.com

Sverige

Linde Gas AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311800
healthcare.se@linde.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> .